

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/053233

International filing date: 02 December 2004 (02.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2003A002399
Filing date: 09 December 2003 (09.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 28 February 2005 (28.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

16 FEB 2005



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

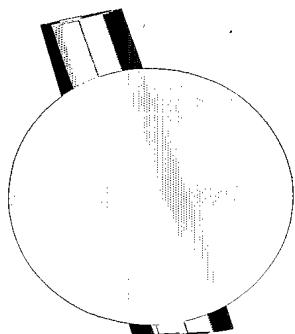
Ufficio G2



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002399.**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li..... 06 DIC. 2004



IL FUNZIONARIO

..... *Giampietro Carlotto*
Giampietro Carlotto

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE 14/2003 A 0 0 2 3 9 9



A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	ZAMBON GROUP S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 00691950240
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIE DELLA CHIMICA, 9 - 36100 VICENZA (VI)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			

B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)
INDIRIZZO	B1	
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B2	
	B3	

C. TITOLO

	C1	COMPOSIZIONE FARMACEUTICA CONTENENTE GABAPENTINA
--	----	--

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	RAMPOLDI LUCA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	GRASSANO ALESSANDRO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	



E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1 C	E2 07	E3 C	E4	E5

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	G1	Stefano Perassian N. iscriz. Albo 232 EM
-----------------------------	----	---

MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM


LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	282BMPANOSSIANSTEFANO
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	ZAMBON GROUP S.P.A.
INDIRIZZO	I3	VIA LILLO DEL DUCA, 10
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20091 BRESSO (MI)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	1		13
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	1		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO			
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	SI		
	(LIRE/EURO)		
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	CENTOOTTANTOTTO/51	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D	F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI		
	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	5 DICEMBRE 2003		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	Stefano Panossian N. iscriz. Albo 282 EM		

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2003 A 0 0 2 3 9 9		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		Cod. 15
IN DATA	9 DIC. 2003	, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE	L'UFFICIALE ROGANTE		
Sobrius Crespi			CORTONESI MAURIZIO

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA: 11/2003 A 0 0 2 3 9 9	DATA DI DEPOSITO: 9 DIC. 2003
A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO	
ZAMBON GROUP S.p.A. – VICENZA (VI)	
C. TITOLO	
Composizione farmaceutica contenente gabapentina	

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
C	07	C		

E. CLASSE PROPOSTA

O. RIASSUNTO

VIENE DESCRITTO UN GRANULATO CONTENENTE ACIDO 1-AMMINOMETIL-1-CICLOESAN-ACETICO ED IL SUO USO NELLA PREPARAZIONE DI COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE.

P. DISEGNO PRINCIPALE



FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I

Stefano Pansosian
N. iscriz. Albo 232 BM

Composizione farmaceutica contenente gabapentina

MI 2003 A 0 0 2 3 9 9

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica contenente gabapentina.

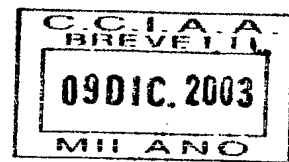
Gabapentina è il nome comune dell'acido 1-amminometil-1-cicloesano-acetico, un noto farmaco ad attività anti-epilettica.

Il farmaco è brevettualmente libero, tuttavia nel brevetto U.S.A. n. 6.054.482 a nome Gödecke AG vengono rivendicate composizioni farmaceutiche stabili di gabapentina che mantengono, per un anno a 25°C e 60% u.r., il contenuto del corrispondente lattame (un noto prodotto tossico che si può generare dalla gabapentina per disidratazione) inferiore allo 0,5% in peso e che hanno un contenuto di anioni di acido minerale inferiore a 20 ppm.

Nello stesso brevetto vengono anche elencati una serie di additivi che devono essere evitati nella composizione perché favoriscono la formazione di lattame. Essi sono: amido di mais modificato, sodio croscarmellosso, esteri glicerici dell'acido behenico, copolimeri dell'acido metacrilico (tipo A e C), resine scambiatrici di anioni, biossido di titanio, gel di silice e PEG a basso peso molecolare.

Nel brevetto U.S.A. n. 6.531.509 a nome Teva Pharmaceuticals Industries Ltd. viene invece riportato che l'invenzione descritta nel brevetto Gödecke AG sopra citato è sbagliata e che composizioni stabili di gabapentina si possono ottenere anche quando il contenuto di anioni di acidi minerali in quest'ultima è superiore a 20 ppm.

Non vengono però forniti dati a riguardo né vengono indicati i criteri per la scelta



degli additivi adatti.

Nella domanda di brevetto n. WO 02/26263 a nome Sigmapharm vengono descritte composizioni stabili di gabapentina contenenti uno stabilizzante che comprende un composto in grado di ridurre la forza ionica, ed almeno 20 ppm di un anione di acido minerale.

Gli stabilizzanti appartengono alle seguenti classi: alcoli volatili, alcoli non-volatili, liquidi non-volatili, solidi o liquidi miscibili con acqua, solidi o liquidi non-miscibili con acqua, tensioattivi liquidi o solidi, anti-ossidanti, chetoni o aldeidi.

Attualmente, la gabapentina viene proposta a diversi dosaggi ed in due forme farmaceutiche per uso orale: capsule e compresse.

La produzione industriale di compresse di gabapentina presenta tuttavia diversi inconvenienti legati alla non facile comprimibilità della materia prima.

Si rende necessario quindi ricorrere alla nuova granulazione.

Anche questa procedura, tuttavia, non è esente da problemi pratici in quanto granulando con acqua, in diverse condizioni sperimentali e con procedure diverse, si ottiene sempre la formazione di un idrato con conseguente perdita della struttura cristallina originale.

Una granulazione industriale con solventi organici pone delle limitazioni imponendo l'utilizzo di impianti particolari a salvaguardia degli operatori e dell'ambiente.

Abbiamo ora trovato che i problemi sopra esposti vengono superati granulando gabapentina con PEG (polietilenglicole) con punto di fusione compreso tra 50 e 80°C.

Forma pertanto oggetto della presente invenzione un granulato di gabapentina ottenuto granulando gabapentina con PEG avente punto di fusione compreso tra 50 e 80°C.

Il granulato così ottenuto può essere usato tal quale per la preparazione di compresse o può essere addizionato di altri additivi e quindi compresso.

Volendo, è possibile anche aggiungere alla gabapentina ed al PEG, prima della granulazione, additivi utili per la successiva compressione o per la disgregazione della compressa quali glidanti o disgreganti, esempi specifici essendo il gel di silice, l'amido pregelatinizzato ed il sodio croscarmellosso.

E' importante notare come nel brevetto U.S.A. n. 6.054.482 sopra citato dette sostanze rientrino tra quelle là indicate come destabilizzanti del principio attivo. Al contrario, noi non abbiamo osservato alcuna significativa degradazione della gabapentina (misurata attraverso la quantità di lattame formatosi) quando formulata a partire da un granulato secondo la presente invenzione, sia quando questa conteneva meno o più di 20 ppm di un anione di un acido minerale.

Costituisce pertanto un secondo oggetto della presente invenzione un granulato di gabapentina ottenuto granulando la gabapentina con PEG avente punto di fusione compreso tra 50 e 80°C ed additivi scelti tra glidanti, disgreganti e diluenti.

Preferibilmente, e ciò costituisce un ulteriore oggetto dell'invenzione, il granulato conterrà un quantitativo elevato di gabapentina ad esempio superiore all'80% in peso o addirittura superiore al 90% in peso, potendo arrivare anche al 98% in peso, il rimanente 2% essendo il PEG.

Il PEG utilizzabile è quello comunemente impiegato in campo farmaceutico e non è necessario impiegare PEG particolarmente puri. Volendo, si possono impiegare

miscele di PEG a diverso peso molecolare medio in modo che il punto di fusione della miscela si comprese tra 50 e 80°C. D'ora in avanti con il termine PEG indicheremo indifferentemente un unico PEG o una miscela di PEG avente p.f. compreso tra 50 e 80°C.

Il granulato può essere preparato usando rotogranulatori disponibili in commercio quali ad esempio i rotogranulatori veloci (high shear mixer) prodotto dalla Società Zanchetta modello Rotojunior 10 oppure apparecchiature analoghe quali Glatt, Collette, Diosna.

Le composizioni farmaceutiche in compresse possono essere preparate per diretta compressione del granulato oppure aggiungendo al granulato prima della compressione additivi di normale impiego farmaceutico che impartiscono alla compressa proprietà utili sia per la preparazione industriale che per il regolare effetto terapeutico del farmaco con essa somministrato.

Esempi di tali additivi sono disgreganti, lubrificanti e glidanti.

In generale, quando al granulato si desidera aggiungere altri additivi, la composizione della compressa risultante dalla compressione della miscela sarà compresa tra i seguenti valori:

granulato	70-100% in peso, preferibilmente 80-100%
additivi	0-30% in peso, preferibilmente 0-20%

Formano pertanto oggetto della presente invenzione le compresse di gabapentina contenenti tra il 70 ed il 100% in peso di un granulato come sopra descritto e tra 0 e 30% in peso preferibilmente tra 0 e 20% di additivi per uso farmaceutico.

Poiché il granulato dell'invenzione non causa la degradazione del principio attivo e poiché una delle forme farmaceutiche per uso orale della gabapentina è costituita



da capsule che la contengono, il granulato stesso può essere impiegato con successo per la preparazione di capsule.

Formano pertanto un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso del granulato come sopra descritto per la preparazione di capsule di gabapentina e le capsule che lo contengono.

Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

Procedura generale per la preparazione del granulato

In un rotogranulatore Zanchetta, modello Rotojunior 10 vengono caricate una miscela di polveri costituita da gabapentina, PEG ed eventualmente altri additivi.

La quantità totale di polveri che si possono caricare nella suddetta apparecchiatura è compresa tra 0,8 e 3 kg e vengono preferibilmente caricati 1-2 kg.

Le polveri vengono miscelate nel rotogranulatore per 5 minuti a 25°C, essendo la velocità della pala di 100 rpm.

Si scalda quindi la miscela in agitazione fino alla temperatura di fusione del PEG (tra 50 e 80°C) con velocità della pala compresa tra 150 e 400 rpm preferibilmente 300 rpm e velocità del frantumatore compresa tra 600 e 1200 rpm preferibilmente 1000 rpm. Si lascia per un tempo compreso tra 30 e 60 minuti preferibilmente 45 minuti.

La miscela viene quindi raffreddata a 25°C mantenendola in agitazione con velocità della pala di 100 rpm e velocità del frantumatore di 1000 rpm.

Si scarica il granulato così ottenuto che, dipendentemente dal quantitativo dei materiali introdotti, può avere una composizione compresa nei seguenti valori:

gabapentina 70-98% in peso

PEG 2-25% in peso

Additivi 0-20% in peso

il totale essendo il 100%.

Esempio 2

Con la procedura descritta nell'esempio 1 sono stati preparati i granulati aventi la seguente composizione:

Gr 1

Gabapentina 90%

PEG 6000 6%

Amido di mais modificato 4%

Gr 2

Gabapentina 88%

PEG 4000 2%

Amido di mais modificato 10%

Gr 3

Gabapentina 90%

PEG 1500 1%

PEG 4000 4%

Sodio croscarmellosso 5%

I granulati così prodotti presentano ottime proprietà di scorrimento e comprimibilità (angolo di riposo 30-35°C e indice di Carr 10-18%); non si evidenzia la comparsa di prodotti di degradazione della gabapentina e, all'analisi FT-Raman, la gabapentina mantiene la sua forma cristallina originaria.

Esempio 3

I granulati secondo l'invenzione possono essere impiegati per l'ottenimento di compresse farmaceutiche utilizzando normali comprimitrici.

Le miscele idonee all'ottenimento di compresse sono comprese nei seguenti valori:

granulato	70-100% in peso
additivi	0-30% in peso

Co 1

granulato Gr 1 (v. esempio 2)	85%
amido pregelatinizzato	13,5%
silice colloidale	0,5%
magnesio stearato	0,5%
titanio biossido	0,5%

Co 2

granulato Gr 3	87%
sodio crosscaramelloso	11,5%
silice colloidale	0,5%
magnesio stearato	0,5%
titanio biossido	0,5%

Co 3

granulato Gr 2	85%
copolimero dell'acido metacrilico (tipo C)	10%
magnesio stearato	0,5%
titanio biossido	0,5%

esteri glicerici dell'acido behenico 4%

Co 4

Il granulato Gr 1 descritto nell'esempio 2 viene compresso senza l'aggiunta di ulteriori additivi per ottenere compresse.

Co 5

granulato Gr 1 99%
silice colloidale 0,5%
magnesio stearato 0,5%

Co 6

granulato Gr 3 85%
PEG 4000 5%
copolimero dell'acido metacrilico (tipo A) 10%

Le compresse così ottenute mostrano proprietà tecnologiche idonee ad un uso farmaceutico (durezza 10-12 Kn, friabilità <0,1%, tempo di disgregazione compreso tra 10 e 25' generalmente <15') e non evidenziano degradazione del principio attivo o mutamenti della forma cristallina. Esse sono anche idonee per un successivo eventuale rivestimento.

Esempio 4

I granulati identificati come Gr 1 e Gr 2 nell'esempio 2 sono stati usati separatamente per riempire capsule di gelatina ottenendo forme farmaceutiche di gabapentina in capsule (Cap 1 e Cap 2). In maniera analoga sono state preparate capsule contenenti le seguenti composizioni:

Cap 3

granulato Gr 1 95%





- 10 -

amido di mais 4,5%

silice colloidale 0,5%

Cap 4

granulato Gr 3 98,5%

gliceril behenato 0,5%

silice colloidale 1%

Cap 5

granulato Gr 1 86%

sodio croscarmellosio 10%

titanio biossido 1%

amido di mais 3%

Rivendicazioni

1. Un granulato di gabapentina ottenuto granulando gabapentina con PEG avente punto di fusione compreso tra 50 e 80°C.
2. Un granulato secondo la rivendicazione 1 in cui la gabapentina è presente in quantitativi superiori all'80% in peso.
3. Un granulato secondo la rivendicazione 1 in cui la gabapentina è presente in quantitativi superiore al 90% in peso.
4. Un granulato secondo la rivendicazione 1 in cui la gabapentina è presente in quantitativi pari al 98% in peso essendo il PEG il 2%.
5. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa ottenuta comprimendo un granulato secondo la rivendicazione 1.
6. Un composizione farmaceutica di gabapentina in forma di capsula ottenuta riempiendo una capsula di gelatina con un granulato secondo la rivendicazione 1.
7. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa ottenuta comprimendo un granulato secondo la rivendicazione 1 ed additivi noti utili per la preparazione di compresse.
8. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa secondo la rivendicazione 7 in cui gli additivi sono scelti tra diluenti, lubrificanti, disgreganti e glidanti.
9. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa secondo la rivendicazione 7 in cui gli additivi rappresentano tra 0 e 30% in peso e preferibilmente tra 0 e 20% in peso della compressa, il rimanente a 100% essendo un granulato della rivendicazione 1.

10. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di capsula ottenuta riempiendo una capsula di gelatina con un granulato della rivendicazione 1 e additivi noti utili per la preparazione di forme farmaceutiche in capsula.
11. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di capsula secondo la rivendicazione 10 in cui gli additivi rappresentano tra 0 e 30% in peso e preferibilmente tra 0 e 20% in peso del contenuto della capsula, il rimanente a 100% essendo un granulato della rivendicazione 1.
12. Un granulato di gabapentina ottenuto granulando gabapentina con PEG avente punto di fusione compreso tra 50 e 80°C ed additivi noti per la preparazione di forme farmaceutiche solide scelte tra compresse e capsule.
13. Un granulato di gabapentina ottenuto granulando gabapentina secondo la rivendicazione 12 in cui gli additivi sono scelti tra diluenti, lubrificanti, disgreganti e glidanti.
14. Un granulato secondo la rivendicazione 12 avente la seguente composizione:
- | | |
|-------------|----------------|
| gabapentina | 70-98% in peso |
| PEG | 2-25% in peso |
| additivi | 0-20% in peso |
15. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa ottenuta comprimendo un granulato secondo la rivendicazione 12.
16. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di capsula ottenuta riempiendo una capsula di gelatina con un granulato secondo la rivendicazione 12.
17. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa o capsula contenente un granulato secondo la rivendicazione 1.

18. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa o capsula contenente un granulato secondo la rivendicazione 12.

Stefano Panossian

N. iscriz. Albo 282 BM

